

Pharmaceutical Use and Outcomes: Always a Need for a Sober Second Look

STEVE MORGAN, PHD

*Assistant Professor, Department of Health Care and Epidemiology
Centre for Health Services and Policy Research
University of British Columbia
Vancouver, BC*

BRENDA MACGIBBON, PHD

*Adjunct Professor, Département de mathématiques
Université du Québec à Montréal
Montreal, QC*

PHARMACEUTICALS ARE UNDENIABLY ONE OF THE CORNERSTONES OF MODERN medicine. Appropriately used, many pharmaceutical agents can provide powerful health improvements and tremendous value for money in the health-care system. Despite this remarkable promise, pharmaceuticals have important characteristics that necessitate careful appraisal of their safety, effectiveness and economic value, both before market entry and after.

The paper by O'Reilly et al. in this issue illustrates the need to monitor pharmaceutical use and the related impacts on patient health and the healthcare system. Under an unrestricted-access policy, utilization of relatively expensive treatment options (atypical antipsychotic agents) generated a more than 17-fold increase in provincial expenditure on antipsychotic medication for the Newfoundland and Labrador Prescription Drug Program. The pharmacoeconomic models that manufacturers use to justify the higher costs of atypical antipsychotic agents promise significant reductions in hospital expenditure. Yet, data reported by O'Reilly et al. indicate that the extra \$3.5 million spent as a result of unrestricted access to atypical antipsychotics

in Newfoundland and Labrador was associated with little or no change in hospital costs for psychotic patients. While further study of patient impact is clearly needed, something went wrong in the translation of promising economic models to real-world health system impacts.

If there is any sector in which independent investigation and careful regulation are required to ensure that products deliver as promised by sellers (and as expected by consumers), it is in the pharmaceutical sector. Pharmaceuticals are not ordinary “goods” purchased to meet a consumer desire or preference. They are inputs into healthcare intended to address identified needs. This difference has several important implications for regulation, utilization and financing (Temin 1980; Evans 1984; Avorn 2004).

First, by definition, those who would consume pharmaceuticals – “patients” – are currently in poor health, or at a risk of becoming so. Unlike consumers of ordinary products, patients may not have the option to defer or decline a purchase owing to cost, uncertainty or other considerations. They are sick, often in pain, worried and sometimes desperate. Second, patients would not knowingly consume medicines that do not address their healthcare needs. There is no intrinsic value of a pharmaceutical product; a drug is of value to the extent that it generates desired health outcomes for those who consume it. The final major implication of pharmaceuticals as inputs into care is the fact that drugs are agents that interact with the body, literally changing biologic functions within us – hence their great potential for beneficial as well as harmful effects.

Human biology is sufficiently complex, and pharmacological actions sufficiently potent, that a full spectrum of positive and negative outcomes is possible. And just as patients in dire need may suffer from delay in treatment, those patients that experience unwanted effects of medicines suffer personal, potentially irreversible harms.

Given the unique circumstances of medicinal need, patients are often dependent upon others to look after their interests. Healthcare professionals, industry, regulators and public funders all play a role in informing and guiding drug licensing, utilization and product selection. Despite (or perhaps because of) the hope and faith that patients might place in pharmaceutical treatments, most would agree that licensing, utilization and product selection decisions ought to be based on scientific evidence concerning the extent to which a drug safely and effectively improves the health status of a patient, relative to available treatment options.

Particularly for the purpose of product licensing, the burden of proof regarding drug safety and efficacy typically falls on the manufacturer. Such proof is generally established through clinical trials, which are very expensive.

Drug trials represent a majority of the \$33 billion that pharmaceutical manufacturers reported spending on R&D in 2004 (PhRMA 2006). Conducting such trials is both a regulatory requirement and a commercial investment. Indeed, “commercial confidentiality” is the typical grounds on which scientists and regulators are often kept from disclosing trial results to the public and even to health professionals. As trials are

a commercial investment, manufacturers will carefully design them to minimize costs and maximize the likelihood of findings needed to license or promote their product. Often, regulatory authorities merely require that a drug be shown to be better than a placebo in such a trial or, at most, not worse than a comparative drug in current use (Tunis et al. 2003; Wiktorowicz 2003; Deyo 2004). Trials are therefore often designed as short-term, placebo-controlled studies that focus on surrogate indicators of desired effects rather than the actual health outcomes that are being sought, which may occur only after years of drug use.

For example, trials of a drug may focus on whether it lowers blood pressure more than a placebo rather than studying whether it improves patient survival or quality of life better than treatment alternatives. The focus on surrogate outcomes saves costs but may reduce the value of information generated if the surrogate marker of impact has not been proven to relate closely with outcomes in other trials. The placebo comparison may satisfy regulatory requirements that a drug be better than nothing, but will not provide evidence necessary to determine whether it is better than the best available treatment alternatives. Similarly, trials often enlist just enough patients to determine with statistical certainty whether the drug produces the main, desired result. This too saves cost, but may mean that the trial does not enroll enough patients to detect (with statistical significance) events that occur less often but are nevertheless important: i.e., the rare and serious adverse drug reaction.

There are a number of other design features of trials that make their results somewhat different from what could be expected in the real world (Laupacis et al. 2003; Tunis et al. 2003). Trials are conducted in highly controlled circumstances in which patients have extensive information and support from practitioners, encouraging appropriate use, whereas patients in the real world often stop taking their medicines or use them in ways that are inconsistent with the proper regimen (Urquhart 1999; Caetano et al. 2006). Trials are generally tested in population groups that are healthier than the eventual users in real-world circumstances. For instance, women who are pregnant or lactating or not practising effective birth control are not generally permitted to participate in clinical trials in order to prevent harm to children and foetuses. While this policy may be ethically appealing, pregnant and lactating women will often be treated with the same drug in the real world. Similarly, trials seldom involve the very frail, the elderly or children; yet, in reality, drugs will often be used by members of these groups. Finally, trials often test drugs for effectiveness in treating highly specific needs but, once licensed for sale, the drugs then go on to be used for a wider variety of needs in actual clinical settings.

Given the above, there is reason to believe that clinical trials conducted by manufacturers provide a necessary but incomplete view of the safety and effectiveness of a drug. Given the reasons for differences between findings of clinical trials and actual use, it is in the public interest for public bodies (drug plans, regulators or both)

to undertake regular assessments of pharmaceuticals on behalf of the prescribers, patients and the broader public. In some cases, those assessments will reveal that drugs perform very well, generating expected or even better outcomes in real-world settings. In other cases, as O'Reilly et al. indicate might be the case with atypical antipsychotics, actual results may not be as expected.

If risks of harm are significant (as evidenced by some popular drugs being rather publicly withdrawn from the market within the past few years), or cost implications extraordinary (as appears to be the case with unrestricted access to atypical antipsychotics), it may even be necessary to require patients to go without a drug (e.g., withdraw it from the market or from a drug plan) or to make them pay privately for drugs that are not deemed to be cost-effective from the perspective of broader public health goals (e.g., use reference pricing policies within drug classes).

There are, of course, weaknesses of observational studies in real-world contexts. For example, it is often very difficult to control for unobserved differences between patients receiving different levels or types of drug treatment. However, when conducted according to high scientific standards, observational studies can become a vital component of an overall pharmaceutical surveillance strategy aimed at improving patient safety, health outcomes and overall health system effectiveness. The study by O'Reilly et al. illustrates a case in which observational data suggest the need for more detailed investigation that could be carried out through a variety of mechanisms, including real-world randomized trials.

We believe that Canada is in a position of great opportunity in this area. Canada is home to some of the world's leading clinical scientists, methodologists, epidemiologists and economists in the field of observational healthcare research. The necessary data are already being collected in many jurisdictions, and some have already established mechanisms to make related data available for scientific evaluation. Furthermore, the Canadian public appear to understand and support the use of their healthcare data for the purpose of improving the safety, effectiveness and performance of health products and healthcare delivery, particularly when such research is conducted by organizations independent of commercial interests (Willison et al. 2003).

What Canada requires are mechanisms to strengthen data holdings and processes for accessing those data for the purpose of evaluation research in every province and jurisdiction. The weakness of the study by O'Reilly et al. lies primarily in the lack of suitably anonymized, patient-level, linked data to test their hypotheses more rigorously. Along with data infrastructure, expertise is also needed in all regions of the country so that those with intimate knowledge of local data, health system context and patient and professional communities are involved in research and communication. Finally, Canada requires a national strategy for work of this kind. Given what is known about the potential benefits, risks and costs associated with steadily increasing use of medicines in Canada, conducting evaluation research on an ad hoc basis borders on unethi-

cal. Canada needs a means to make evaluation an ongoing and coordinated activity that would communicate timely research findings to manufacturers, regulators, health-care professionals, patients and drug benefit providers. To make the work credible and free of the potential biases that could come from being closely associated with providers of and payers for pharmaceuticals, the coordination of research investments should be at arm's length from both manufacturers and drug plans.

Fortunately, Canada has credible institutions that might play a role in real-world pharmaceutical evaluation, as well as a commitment of the National Pharmaceuticals Strategy to make this a priority action item for pharmaceutical policy in Canada (NPS 2006). The benefits of such a national network could be very important for Canada. For example, a recent article in the *New England Journal of Medicine* reports an elevated coronary risk with the use of rosiglitazone maleate (Avandia[®]) by diabetics (Nissen and Wolski 2007). Canadian researchers had previously recommended a study of such drugs (glitazones) as one of the priorities to be investigated by a national network for real-world drug evaluation in Canada. Had such a network been in place three years ago, Canada might have brought such risks to the surface earlier. Thus, what is most needed now is a commitment from governments, the public, patient groups, professionals and other stakeholders to act on a strategy for real-world evaluation of medicines. Modest investments in data, infrastructure, processes and expertise would enable routine monitoring of Canadians' utilization of medicines, the consequences for their health and the impacts on the healthcare system. Given the nature of pharmaceuticals and the pharmaceutical market, such a sober second look at medicine use will always be necessary.

REFERENCES

- Avorn, J. 2004. *Powerful Medicines: The Benefits, Risks, and Costs of Prescription Drugs*. New York: Knopf.
- Caetano, P.A., J. Lam and S.G. Morgan. 2006. "Toward a Standard Definition and Measurement of Persistence with Drug Therapy: Examples from Research on Statin and Antihypertensive Utilization." *Clinical Therapeutics* 28(9): 1411–24.
- Deyo, R.A. 2004. "Gaps, Tensions, and Conflicts in the FDA Approval Process: Implications for Clinical Practice." *Journal of the American Board of Family Practice* 17(2): 142–49.
- Evans, R.G. 1984. *Strained Mercy: The Economics of Canadian Health Care*. Toronto: Butterworths.
- Laupacis, A., J.M. Paterson, M. Mamdani, A. Rostom and G.M. Anderson. 2003. "Gaps in the Evaluation and Monitoring of New Pharmaceuticals: Proposal for a Different Approach." *Canadian Medical Association Journal* 169(11): 1167–70.
- National Pharmaceuticals Strategy (NPS) First Ministers' Task Force. 2006. *Progress Report* (p. 50). Ottawa: Health Canada. Retrieved July 11, 2007. <http://www.councilofthefederation.ca/pdfs/npsreport_web.pdf>.

Nissen, S.E. and K. Wolski. 2007. "Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes." *New England Journal of Medicine* 356(24): 2457–71.

O'Reilly, D., D. Craig, L. Phillips, R. Goeree, J. Tarride and P. Parfrey. 2007. "Costs of New Atypical Antipsychotic Agents for Schizophrenia: Does Unrestricted Access Reduce Hospital Utilization?" *Healthcare Policy* 3(1): 58–79.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). 2006 (March). *Pharmaceutical Industry Profile 2006*. Washington, DC: Author. Retrieved July 11, 2007. <<http://www.phrma.org/files/2006%20Industry%20Profile.pdf>>.

Temin, P. 1980. *Taking Your Medicine: Drug Regulation in the United States*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Tunis, S.R., D.B. Stryer and C.M. Clancy. 2003. "Practical Clinical Trials: Increasing the Value of Clinical Research for Decision Making in Clinical and Health Policy." *Journal of the American Medical Association* 290(12): 1624–32.

Urquhart, J. 1999. "Pharmacoeconomic Consequences of Variable Patient Compliance with Prescribed Drug Regimens." *Pharmacoeconomics* 15(3): 217–28.

Wiktorowicz, M.E. 2003. "Emergent Patterns in the Regulation of Pharmaceuticals: Institutions and Interests in the United States, Canada, Britain, and France." *Journal of Health Politics, Policy and Law* 28(4): 615–58.

Willison, D.J., K. Keshavjee, K. Nair, C. Goldsmith, A.M. Holbrook and Computerization of Medical Practices for the Enhancement of Therapeutic Effectiveness Investigators. 2003. "Patients' Consent Preferences for Research Uses of Information in Electronic Medical Records: Interview and Survey Data." *British Medical Journal* 326(7385): 373.



STEVE MORGAN, PHD



BRENDA MACGIBBON, PHD

Utilisation des médicaments et effets : nécessité constante d'un second regard réfléchi

STEVE MORGAN, PH.D.

*Professeur adjoint, Département des soins de santé et d'épidémiologie
Centre de recherche sur les services et les politiques de santé
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver, C.-B.*

BRENDA MACGIBBON, PH.D.

*Professeur, Département de mathématiques
Université du Québec à Montréal
Montréal, QC*

LES MÉDICAMENTS SONT INDÉNIABLEMENT UNE DES PIERRES ANGULAIRES de la médecine moderne. Utilisés de façon appropriée, beaucoup d'agents pharmaceutiques peuvent contribuer de façon significative à l'amélioration de la santé et être extrêmement rentables pour le système de soins de santé. Malgré cette promesse remarquable, les médicaments comportent d'importantes caractéristiques qui nécessitent une soigneuse évaluation de leur innocuité, de leur efficacité et de leur valeur économique, et ce, avant et après leur mise en marché.

L'article d'O'Reilly et al figurant dans ce numéro illustre le besoin de surveiller l'utilisation des produits pharmaceutiques et les répercussions connexes qu'ils ont sur la santé des patients et sur le système de soins de santé. En vertu de la politique d'accès libre, l'utilisation de traitements relativement peu dispendieux (agents antipsychotiques atypiques) a fait augmenter d'un facteur de 17 les dépenses provinciales en médicaments antipsychotiques pour le programme de médicaments sur ordonnance de Terre-Neuve-et-Labrador. Les modèles pharmaco-économiques qu'utilisent les fabricants pour justifier les coûts plus élevés des agents antipsychotiques atypiques promettent des réductions significatives des dépenses hospitalières. Pourtant, les données rapportées par O'Reilly et al indiquent que les 3,5 M\$ supplémentaires dépensés à la suite de l'accès sans restriction aux agents antipsychotiques atypiques à Terre-Neuve-et-Labrador n'ont eu qu'une incidence faible ou nulle sur les dépenses hospitalières pour les patients psychotiques. Bien que la nécessité d'une étude plus poussée sur les répercussions sur les patients se fasse clairement sentir, quelque chose a dérapé et les modèles économiques prometteurs ne se sont pas traduits par des changements notables dans le système de santé dans le monde réel.

S'il y a un secteur où des enquêtes indépendantes et une réglementation rigoureuse sont nécessaires afin de s'assurer que les produits procurent effectivement les bienfaits promis par les vendeurs (et auxquels s'attendent les consommateurs), c'est bien le secteur pharmaceutique. Les médicaments ne sont pas des « marchandises » ordinaires visant à satisfaire un désir ou un goût du consommateur. Ce sont plutôt des intrants des soins de santé visant à combler des besoins précis. Cette différence a d'importantes répercussions en ce qui a trait à la réglementation, à l'utilisation et au financement (Temin 1980; Evans 1984; Avorn 2004).

Tout d'abord, par définition, ceux qui consomment les produits pharmaceutiques – les « patients » – sont actuellement en mauvaise santé ou à risque de l'être. Contrairement aux consommateurs de produits ordinaires, les patients peuvent ne pas avoir la possibilité de reporter ou de refuser un achat pour des raisons de coût, d'incertitude ou autres. Ils sont malades, souvent aux prises avec la douleur, inquiets et parfois désespérés. De plus, les patients ne consommeraient pas sciemment des médicaments qui ne répondent pas à leurs besoins de santé. Un produit pharmaceutique n'a pas de valeur intrinsèque; un médicament n'a de valeur que dans la mesure où il produit les effets désirés sur la santé de ceux qui le consomment. Enfin, en tant qu'intrants des soins de santé, les produits pharmaceutiques sont des agents qui interagissent avec le corps et qui changent littéralement les fonctions biologiques de l'organisme – d'où leur grand potentiel d'avoir des effets bénéfiques et néfastes. La biologie humaine est suffisamment complexe et les actions pharmacologiques suffisamment puissantes qu'un éventail complet d'effets positifs et négatifs est possible. Tout comme les patients qui ont des besoins aigus peuvent souffrir s'il y a des retards dans le traitement, les patients qui éprouvent des effets indésirables avec des médicaments subissent des préjudices personnels potentiellement irréversibles.

Étant donné les circonstances uniques des besoins en médicaments, les patients dépendent souvent des autres pour protéger leurs intérêts. Les professionnels en soins de santé, l'industrie, les organismes de réglementation et les bailleurs de fonds publics ont tous un rôle à jouer pour ce qui est d'informer et de guider l'homologation des médicaments, leur utilisation et la sélection des produits. Malgré (ou peut-être à cause de) l'espoir et la confiance que peuvent avoir les patients à l'endroit des traitements pharmaceutiques, la plupart conviendraient que les décisions liées à l'homologation, à l'utilisation et à la sélection des produits devraient être fondées sur des preuves scientifiques de la mesure dans laquelle un médicament contribue à améliorer de façon sécuritaire et efficace l'état de santé d'un patient, selon les choix de traitement offerts.

En particulier, aux fins de l'homologation des produits, le fardeau de la preuve concernant l'innocuité et l'efficacité incombe typiquement au fabricant. De telles preuves sont généralement établies au moyen d'essais cliniques, qui sont très dispendieux.

Les essais de médicaments représentent la majorité des 33 milliards de dollars que les fabricants de produits pharmaceutiques disent avoir dépensé en recherche et déve-

loppement en 2004 (PhRMA 2006). La réalisation d'essais cliniques constitue à la fois une exigence réglementaire et un investissement commercial. La « confidentialité commerciale » est en effet la raison typique invoquée pour expliquer la fréquente non-divulgation, par les scientifiques et les organismes de réglementation, des résultats des essais de médicaments au public et même aux professionnels de la santé. Étant donné que les essais constituent un investissement financier, les fabricants les conçoivent soigneusement afin de minimiser les coûts et de maximiser la probabilité d'obtenir les résultats nécessaires pour homologuer ou promouvoir le produit. Souvent, les autorités réglementaires exigent seulement qu'il soit démontré, dans le cadre des essais, que le médicament est meilleur que le placebo ou, tout au plus, qu'il n'est pas pire qu'un médicament comparable déjà sur le marché (Tunis et al 2003; Wiktorowicz 2003; Deyo 2004). Les essais sont donc souvent conçus comme des études contrôlées, à court terme, qui mettent l'accent sur des indicateurs de substitution des effets désirés, plutôt que sur les effets réels sur la santé, lesquels pourraient ne se produire qu'après plusieurs années d'utilisation.

Par exemple, les essais d'un médicament peuvent mettre l'accent sur ses propriétés antihypertensives par comparaison au placebo, au lieu d'étudier s'il améliore le taux de survie ou la qualité de vie des patients mieux que les autres traitements disponibles. Le fait de mettre l'accent sur les effets de substitution peut faire économiser de l'argent mais peut réduire la valeur des renseignements produits s'il n'est pas prouvé que l'indicateur de substitution est étroitement associé aux effets obtenus dans d'autres essais. La comparaison avec le placebo peut satisfaire aux exigences réglementaires voulant qu'un médicament soit mieux que rien, mais ne fournira pas les preuves nécessaires pour déterminer s'il est meilleur que le meilleur traitement déjà disponible. Dans le même ordre d'idées, on ne recrute souvent que juste assez de patients pour déterminer avec une certitude statistique si le médicament produit l'effet principal désiré. Cela fait également économiser de l'argent, mais peut signifier que l'essai ne comporte pas suffisamment de patients pour déceler (avec une importance statistique) les effets moins fréquents mais néanmoins importants, c.-à-d. les rares et graves effets indésirables d'un médicament.

La conception des essais cliniques comporte plusieurs autres caractéristiques qui font que les résultats qu'ils produisent sont quelque peu différents de ce qu'on obtiendrait dans le monde réel (Laupacis et al 2003; Tunis et al 2003). Les essais sont effectués dans des circonstances hautement contrôlées où les patients reçoivent, de la part des praticiens, des renseignements détaillés et un soutien poussé afin d'encourager une utilisation appropriée, tandis que les patients dans le monde réel cessent souvent de prendre leurs médicaments ou ne respectent pas les prescriptions du médecin (Urquhart 1999; Caetano et al 2006). Les essais utilisent généralement des sujets en meilleure santé que les utilisateurs éventuels dans des circonstances réelles. Par exemple, les femmes enceintes, qui allaitent ou qui n'utilisent pas des méthodes de contra-

ception efficaces ne sont généralement pas autorisées à participer à des essais cliniques afin de prévenir tout préjudice aux enfants ou aux fœtus. Aussi attrayante que cette politique puisse paraître sur le plan de l'éthique, les femmes enceintes ou qui allaitent seront souvent traitées avec les mêmes médicaments dans le monde réel. Également, les personnes très fragiles, les aînés et les enfants prennent rarement part à des essais cliniques; pourtant, dans la réalité, les médicaments seront souvent utilisés par des personnes de ces groupes. Enfin, les essais cherchent souvent à déterminer l'efficacité d'un médicament pour le traitement d'affections très précises, mais une fois la mise en marché du produit autorisée, il peut alors être utilisé à de nombreuses autres fins dans des environnements cliniques réels.

À la lumière de ce qui précède, il y a raison de croire que les essais cliniques menés par les fabricants fournissent un aperçu nécessaire mais incomplet de l'innocuité et de l'efficacité d'un médicament. Étant donné les raisons expliquant les différences entre les résultats obtenus lors des essais cliniques et dans le monde réel, il est dans l'intérêt du public que les organismes publics (régimes d'assurance-médicaments, organismes de réglementation ou les deux) effectuent des évaluations régulières des médicaments au nom des prescripteurs, des patients et du grand public. Dans certains cas, ces évaluations révéleront que les médicaments donnent de très bons résultats et produisent des effets équivalents ou même meilleurs dans le monde réel. Dans d'autres cas, les résultats réels peuvent ne pas être ceux qui étaient prévus – comme cela semble être le cas pour les médicaments antipsychotiques atypiques, tel que constate par O'Reilly et al.

Si les risques de préjudice sont significatifs (comme en témoigne le retrait public du marché de certains médicaments populaires au cours des dernières années) ou que les implications de coûts sont extraordinaires (comme cela semble être le cas avec l'accès libre aux antipsychotiques atypiques), il pourrait s'avérer nécessaire de demander aux patients de s'abstenir de prendre un médicament (par ex., le retirer du marché ou d'un régime d'assurance-médicaments) ou de les faire payer eux-mêmes pour des médicaments qui ne sont pas jugés rentables à la lumière des objectifs plus vastes de santé publique (par ex., utiliser des politiques d'établissement du prix de référence à l'intérieur des catégories de médicaments).

Les études par observation dans le monde réel comportent bien sûr certaines faiblesses. Par exemple, il est souvent très difficile de vérifier les différences non observées entre les patients qui reçoivent différents niveaux ou types de traitements pharmacothérapeutiques. Cependant, lorsqu'elles sont effectuées selon des normes scientifiques élevées, les études par observation peuvent s'inscrire dans une stratégie globale de surveillance pharmaceutique visant à améliorer la sécurité des patients, les effets sur la santé et l'efficacité globale du système de santé. L'étude d'O'Reilly et al illustre un cas où les données obtenues par observation suggèrent le besoin d'une enquête plus détaillée qui pourrait être réalisée grâce à une variété de mécanismes, y compris des essais randomisés dans le monde réel.

Nous croyons qu'une excellente occasion s'offre au Canada à ce chapitre. Certains des plus éminents scientifiques, spécialistes de la méthodologie, épidémiologistes et économistes au monde dans le domaine de la recherche par observation en soins de santé résident ici. Les données nécessaires sont déjà en train d'être recueillies dans plusieurs provinces et territoires, et certains chercheurs ont déjà établi des mécanismes pour fournir des données connexes à des fins d'évaluation scientifique. En outre, le public canadien semble comprendre et appuyer l'utilisation des renseignements sur leur santé pour améliorer l'innocuité, l'efficacité et le rendement des produits de santé et de la prestation des soins de santé, surtout quand cette recherche est effectuée par des organismes indépendants qui n'ont aucun intérêt commercial dans l'étude (Willison et al 2003).

Le Canada a besoin de mécanismes pour renforcer les fonds de données et les processus d'accès à ces données aux fins d'études d'évaluation dans chaque province et territoire. La faiblesse de l'étude d'O'Reilly et al tient principalement au manque de données adéquates et anonymes sur les patients et reliées entre elles afin de permettre de vérifier les hypothèses des chercheurs de façon plus rigoureuse. En plus d'une infrastructure de données, une expertise est également nécessaire dans toutes les régions du pays de manière à ce que ceux qui possèdent une connaissance poussée des données locales, du contexte du système de santé et des communautés professionnelles et de patients puissent participer à la recherche et à la communication. Enfin, le Canada a besoin d'une stratégie nationale pour les travaux de ce genre. Étant donné ce que l'on sait au sujet des avantages, risques et coûts potentiels associés à l'utilisation accrue des médicaments au Canada, mener des études d'évaluation de façon ponctuelle revient à frôler les limites de l'éthique. Le Canada a besoin de moyens qui lui permettent de faire de l'évaluation une activité courante et coordonnée qui permet de communiquer, en temps opportun, les résultats de recherche aux fabricants, aux organismes de réglementation, aux professionnels des soins de santé, aux patients et aux responsables des régimes d'assurance-médicaments. Afin d'assurer que la recherche soit crédible et dénuée de tout biais potentiel pouvant découler d'une étroite association avec les fournisseurs de produits pharmaceutiques et les payeurs, la coordination des investissements dans la recherche devrait s'effectuer indépendamment des fabricants et des régimes d'assurance-médicaments.

Heureusement, le Canada est doté d'institutions crédibles qui pourraient jouer un rôle dans l'évaluation des médicaments dans le monde réel, et bénéficier d'un engagement de la Stratégie nationale sur les produits pharmaceutiques de faire de cette question une priorité dans l'élaboration des politiques pharmaceutiques au Canada (SNPP 2006). Un tel réseau national pourrait comporter d'importants avantages pour le Canada. Par exemple, un récent article publié dans le *New England Journal of Medicine* rapporte un risque accru de maladies cardiovasculaires chez les personnes diabétiques qui prennent du maléate de rosiglitazone (Avandia®) (Nissen et Wolski 2007). Les chercheurs canadiens avaient antérieurement recommandé qu'un réseau national d'évaluation des

médicaments dans le monde réel effectuée, entre autres priorités, une étude sur les glitazones. Si un tel réseau avait été en place il y a trois ans, le Canada aurait peut-être pu signaler de tels risques plus tôt. Donc, ce dont on a le plus besoin pour l'instant est un engagement de la part des gouvernements, du public, des groupes de patients, des professionnels et d'autres intervenants à l'effet qu'une stratégie sera élaborée pour évaluer les médicaments dans le monde réel. De modestes investissements dans les données, l'infrastructure, les processus et l'expertise permettraient d'assurer une surveillance systématique de l'utilisation des médicaments par les Canadiens, des répercussions sur leur santé et de l'incidence sur le système de soins de santé. Étant donné la nature des produits pharmaceutiques et du marché des médicaments, il sera toujours nécessaire de poser un second regard serein sur l'utilisation des médicaments.

RÉFÉRENCES

Avorn, J. 2004. *Powerful Medicines: The Benefits, Risks, and Costs of Prescription Drugs*. New York : Knopf.

Caetano, P.A., J. Lam et S.G. Morgan. 2006. « Toward a Standard Definition and Measurement of Persistence with Drug Therapy: Examples from Research on Statin and Antihypertensive Utilization. » *Clinical Therapeutics* 28(9) : 1411–24.

Deyo, R.A. 2004. « Gaps, Tensions, and Conflicts in the FDA Approval Process: Implications for Clinical Practice. » *Journal of the American Board of Family Practice* 17(2) : 142–49.

Evans, R.G. 1984. *Strained Mercy: The Economics of Canadian Health Care*. Toronto : Butterworths.

Laupacis, A., J.M. Paterson, M. Mamdani, A. Rostom et G.M. Anderson. 2003. « Gaps in the Evaluation and Monitoring of New Pharmaceuticals: Proposal for a Different Approach. » *Canadian Medical Association Journal* 169(11) : 1167–70.

Groupe de travail ministériel fédéral-provincial-territorial sur la Stratégie nationale relative aux produits pharmaceutiques. 2006. Rapport d'étape (p. 50). Ottawa : Santé Canada. Extrait le 11 juillet 2007. <http://www.councilofthefederation.ca/pdfs/npsreport_web.pdf>.

Nissen, S.E. et K. Wolski. 2007. « Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. » *New England Journal of Medicine* 356(24) : 2457–71.

O'Reilly, D., D. Craig, L. Phillips, R. Goeree, J. Tarride et P. Parfrey. 2007. « Costs of New Atypical Antipsychotic Agents for Schizophrenia: Does Unrestricted Access Reduce Hospital Utilization? » *Healthcare Policy* 3(1) : 58–79.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). 2006 (mars). *Pharmaceutical Industry Profile 2006*. Washington, DC : Author. Extrait le 11 juillet 2007. <<http://www.phrma.org/files/2006%20Industry%20Profile.pdf>>.

Temin, P. 1980. *Taking Your Medicine: Drug Regulation in the United States*. Cambridge, MA : Harvard University Press.

Tunis, S.R., D.B. Stryer et C.M. Clancy. 2003. « Practical Clinical Trials: Increasing the Value of Clinical Research for Decision Making in Clinical and Health Policy. » *Journal of the American Medical Association* 290(12) : 1624–32.

Urquhart, J. 1999. « Pharmacoeconomic Consequences of Variable Patient Compliance with Prescribed Drug Regimens. » *Pharmacoeconomics* 15(3) : 217–28.

Wiktorowicz, M.E. 2003. « Emergent Patterns in the Regulation of Pharmaceuticals: Institutions and Interests in the United States, Canada, Britain, and France. » *Journal of Health Politics, Policy and Law* 28(4) : 615–58.

Willison, D.J., K. Keshavjee, K. Nair, C. Goldsmith, A.M. Holbrook et les investigateurs de Computerization of Medical Practices for the Enhancement of Therapeutic Effectiveness. 2003. « Patients' Consent Preferences for Research Uses of Information in Electronic Medical Records: Interview and Survey Data. » *British Medical Journal* 326(7385) : 373.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Steve Morgan' in a cursive, stylized script.

STEVE MORGAN, PH.D.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Brenda MacGibbon' in a cursive, stylized script.

BRENDA MACGIBBON, PH.D.